
 Europäisches Patentamt
 European Patent Office
 Office européen des brevets

(11) Numéro de publication: **0 056 766 A1**

(12) **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(21) Numéro de dépôt: 82400080.6
 (22) Date de dépôt: 15.01.82

(51) Int. Cl.³: **C 07 D 215/42**
C 07 D 215/44, C 07 D 215/46
//A61K31/47, C07D215/22

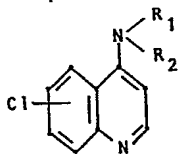
(30) Priorité: 16.01.81 FR 8100765
 (43) Date de publication de la demande:
 28.07.82 Bulletin 82/30
 (84) Etats contractants désignés:
 AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Demandeur: RHONE-POULENC SANTE
 Les Miroirs 18 Boucle d'Alsace
 F-92400 Courbevoie Cedex(FR)
 (72) Inventeur: Baudouin, Michel
 78, rue Parmentier
 F-69190 St Fons(FR)
 (72) Inventeur: Michelet, Daniel
 24 Chemin de Montrilbloud
 F-69160 Tassin(FR)
 (74) Mandataire: Pilard, Jacques et al,
 RHONE-POULENC RECHERCHES Brevets Pharma 25,
 Quai Paul Doumer
 F-92408 Courbevoie Cedex(FR)

(54) Procédé de préparation d'amino-4 chloroquinoléines.

(57) Procédé de préparation d'une amino-4 chloroquinoléine de formule générale (I) par condensation d'une amine de formule générale (II) sur une chloro tétrahydro-1,2,3,4 quino-
 linone-4 de formule générale (III) en présence d'un catalyseur à base de ruthénium sur support.

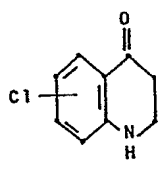
Dans la formule générale (I) ou (II), R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle (1 à 5 atomes de carbone) et R₂ représente un radical alcoyle (1 à 5 atomes de carbone) éventuellement substitué par un radical dialcoylamino, ou un radical phényle éventuellement substitué par un radical carboxy, hydroxy ou alcoyle (éventuellement substitué par un radical dialcoylamino).



(I)



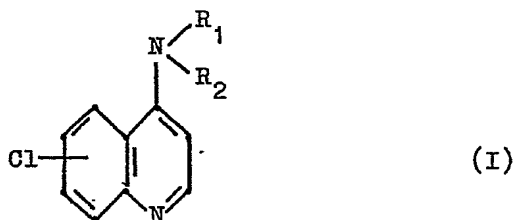
(II)



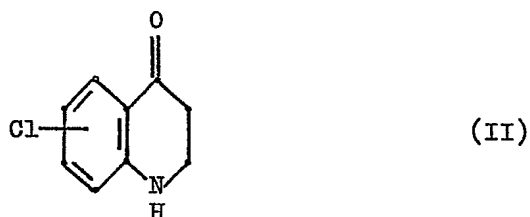
(III)

EP 0 056 766 A1

La présente invention concerne un procédé de préparation d'une amino-4 chloroquinoléine de formule générale :



dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical
 5 alcoyle contenant 1 à 5 atomes de carbone et R_2 représente un
 radical alcoyle contenant 1 à 5 atomes de carbone éventuellement
 substitué par un radical dialcoylamino dont chaque partie alcoyle
 contient 1 à 4 atomes de carbone, tel que le radical diéthyl-
 amino-4 méthyl-1 butyle, ou un radical phényle éventuellement
 10 substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux
 carboxy, hydroxy ou alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone
 éventuellement substitués par un radical dialcoylamino dont chaque
 partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, tels que les
 radicaux carboxy-2 phényle ou diéthylaminométhyl-3 hydroxy-4 phényle,
 15 à partir de la chloro tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 corres-
 pondante de formule générale :



Les produits de formule générale (I) dans laquelle
 l'atome de chlore est en position -7, R_1 représente un atome d'hydro-
 20 gène et R_2 représente un radical diéthylamino-4 méthyl-1 butyle ou
 un radical diéthylaminométhyl-3 hydroxy-4 phényle sont des subs-
 tances douées de propriétés antimalariques remarquables et sont
 connues respectivement sous le nom de chloroquine et d'amodiaquine;
 le produit de formule générale (I), dans laquelle l'atome de chlore
 25 est en position -7, R_1 représente un atome d'hydrogène et

R_2 représente un radical carboxy-2 phényle est un intermédiaire pour la préparation de l'ester dihydroxypropylique de l'acide N-(chloro-7 quinoly-4) anthranilique connu sous le nom de glafénine qui est un analgésique et un anti-inflammatoire puissant.

5 Il est connu, en particulier d'après le brevet américain 2 653 940, de préparer la chloroquine par condensation de la diéthylamino-4 méthyl-1 butylamine sur la chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 en opérant, de préférence, en présence d'air ou de nitrobenzène comme agent d'oxydation ou de palladium
10 sur charbon comme catalyseur de deshydrogénation.

Cependant cette condensation, conduisant intermédiairement à une base de Schiff, associée à une aromatisation s'accompagne d'une déhalogénéation. De cette manière est obtenu un mélange de chloroquine et de (diéthylamino-4 méthyl-1 butylamino)-4
15 quinoléine.

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que le produit de formule générale (I) peut être obtenu, avec de bons rendements et pratiquement exempt de produit déhalogéné, par condensation d'une amine de
20 formule générale :



dans laquelle R_1 et R_2 sont définis comme précédemment, sur la chloro tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 de formule générale (II), associée à une aromatisation, en opérant en présence d'un cata-
25 lyseur à base de ruthénium sur support et, de préférence, en absence d'oxygène.

La réaction peut être mise en oeuvre en utilisant un catalyseur constitué de ruthénium sur charbon ou sur alumine, et en opérant dans un excès d'amine de formule générale (III) qui
30 peut être utilisée comme solvant, à une température comprise entre 100 et 200°C.

Il est possible aussi d'opérer dans un solvant organique tel que le chlorobenzène ou l'anisole en utilisant un léger excès de l'un ou l'autre des réactifs à la température

d'ébullition du solvant ou à une température plus élevée en opérant sous pression et éventuellement en séparant l'eau formée au cours de la réaction par distillation azéotropique.

Le catalyseur contient de préférence environ 5 %
5 en poids de métal et il est utilisé en quantité telle que le métal représente de 0,01 à 0,0001 atome-gramme par mole de réactif mis en oeuvre c'est-à-dire par mole de quinolinone-4 de formule générale (II) ou par mole d'amine de formule générale (III) selon que l'on utilise un excès de quinolinone de formule générale (II) ou d'amine de formule générale (III).
10

Il peut être avantageux d'opérer en présence d'ions halogénures et plus particulièrement d'ions iodures.

Généralement, on utilise un sel de l'amine de formule générale (III).

15 La mise en oeuvre du procédé selon l'invention permet d'obtenir le produit de formule générale (I) ne contenant qu'une faible proportion de produit déhalogéné.

Le taux de produit déhalogéné obtenu par rapport à la tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 de formule générale (II) transformée est généralement inférieure à 8 % et, selon la qualité
20 de l'amine de formule générale (III) mise en oeuvre ce taux peut être inférieur à 1 %.

Le produit de formule générale (I) peut être séparé du mélange réactionnel et purifié par application de
25 méthodes habituelles telles que la cristallisation ou la chromatographie.

La chloro tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 de formule générale (II) utilisée comme produit de départ peut avantageusement être préparée par cyclisation d'un acide chloro-
30 anilino-3 propionique au moyen d'un mélange d'acide fluorhydrique et de trifluorure de bore.

L'acide chloroanilino-3 propionique peut être obtenu par action d'un excès de chloroaniline sur l'acide acrylique. La réaction est effectuée dans l'eau à une température comprise entre
35 70 et 100°C. La durée de la réaction est généralement comprise entre 1 et 4 heures.

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, montrent comment l'invention peut être mise en pratique.

EXEMPLE 1 -

- Dans un ballon de 50 cm³ muni d'un agitateur magnétique, d'une colonne à distiller et d'un condenseur, on charge :
- catalyseur : composé de 48 % en poids de ruthénium sur charbon et de 54 % d'eau [teneur en ruthénium dans le catalyseur sec : 5 % (p/p)] ... 97,3 mg
 - chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 ... 4,549 g
 - 10 - diéthylamino-1 amino-4 pentane ... 3,2655 g
 - diiodhydrate de diéthylamino-1 amino-4 pentane ... 47,2 mg
 - anisole ... 25 cm³

La sortie du condenseur est reliée à un gazomètre permettant de mesurer le volume de gaz dégagé au cours de la réaction. On chauffe le mélange réactionnel jusqu'au reflux en 15 16 minutes. La température du mélange reste alors constante et égale à 157°C pendant toute la durée de l'opération. Les vapeurs sont condensées en tête de colonne et le distillat hétérogène est décanté ; le solvant est recyclé en continu.

20 Après 5 heures de chauffage le volume de gaz dégagé est de 435 cm³.

On refroidit, sépare le catalyseur par filtration, et lave la phase organique avec de la soude aqueuse 1 N pour libérer les amines présentes sous forme de sel.

25 La solution organique ainsi obtenue est examinée par chromatographie en phase gazeuse. On obtient les résultats suivants :

- chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 : 7,037 mM pour une quantité chargée au départ de 25,063 mM soit un taux de transformation de 71,9 %
- 30 - diéthylamino-1 amino-4 pentane : 1,518 mM pour une quantité totale au départ de $19,882 + 0,114 = 19,996$ mM soit un taux de transformation de 92,4 %.

- chloroquine : 17,8 mM représentant un rendement (dosé) de 99 % par rapport à la chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 transformée et de 96,3 % par rapport au diéthyl-amino-1 amino-4 pentane transformé
- 5 - (diéthylamino-4 méthyl-1 butylamino)-4 quinoléine : 0,08 mM ce qui correspond à un rendement de 0,45 % par rapport à la chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 transformée.

La chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 de départ peut être préparée de la manière suivante :

- 10 Dans un réacteur en acier inoxydable contenant 50 g d'acide fluorhydrique liquide refroidi à 5°C on ajoute 10 g d'acide m.chloroanilino-3 propionique (titrant 94,5 %). La solution est saturée de trifluorure de bore gazeux. A cet effet, le contenu du réacteur est maintenu à 20°C puis saturé par le tri-
15 fluorure de bore gazeux sous une pression de 12 bars pendant 1 heure. Le réacteur est ensuite fermé puis chauffé à 80°C pendant 20 heures.

- La pression s'élève d'abord jusqu'à 20 bars puis diminue progressivement pour se stabiliser vers 16 bars. Le réacteur est
20 ensuite refroidi à 10°C puis ouvert de manière à laisser échapper le trifluorure de bore. Le liquide rougeâtre obtenu est versé dans un mélange d'eau et de glace. Après extraction 3 fois par 100 cm³ de chloroforme, la couche organique est lavée plusieurs fois par 100 cm³ d'eau jusqu'à pH compris entre 3 et 4 puis séchée
25 sur sulfate de sodium. Après filtration et concentration à sec sous pression réduite (10 mm de mercure ; 1,33 kPa), on obtient 9 g de chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 cristallisée dont le titre déterminé par chromatographie en phase gazeuse est 94,5 %.

- Le taux de transformation est de 100 % et le rendement
30 par rapport à l'acide m.chloroanilino-3 propionique est de 99 %.

Par examen en chromatographie en phase gazeuse, la teneur en isomère chloro-5 est voisine de 0,7 %.

L'acide m.chloroanilino-3 propionique de départ peut être préparé de la manière suivante :

A un mélange de 510,3 g de m.chloroaniline dans 150 cm³ d'eau, maintenu sous atmosphère d'argon et agité à 80°C, on ajoute en 10 minutes une solution de 72,05 g d'acide acrylique dans 100 cm³ d'eau. Le mélange réactionnel constitué de 2 phases est
5 maintenu pendant 3 heures à 80°C sous agitation puis refroidi à 20°C. Après décantation, la phase aqueuse (couche supérieure) est éliminée. A la phase organique on ajoute 423 cm³ d'une solution aqueuse de soude 2,6 N, en agitant et en maintenant la température à 20°C. Après décantation la phase organique constituée de 303 g
10 de m.chloroaniline est séparée. La phase aqueuse (850 cm³) est extraite 6 fois successivement par 450 cm³ d'éther.

La phase aqueuse, dont on élimine l'éther par évaporation sous pression réduite (20 mm de mercure, 2,7 kPa), est acidifiée par addition de 105 g d'acide sulfurique à 50 %
15 (en poids). Le pH final est 3,5 (point isoélectrique). La température passe de 22 à 33°C puis on chauffe à 40°C. Après décantation, on sépare :

- une phase organique inférieure (208,8 g) constituée d'acide m.chloroanilino-3 propionique fondu saturé d'eau (8,6 % d'eau)
- 20 - une phase aqueuse supérieure (601 g) contenant 2,28 g d'acide m.chloroanilinopropionique et 156 g de sulfate de sodium.

La phase organique est chauffée pendant 1 heure à 80°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). On obtient 195,4 g d'un produit contenant 94 % d'acide m.chloroanilino-3
25 propionique et 2,3 % d'eau.

Le diéthylamino-1 amino-4 pentane dont le titre est supérieur à 95 %, utilisé comme produit de départ, est obtenu après distillation sous une pression de 30 mm de mercure (4 kPa) du produit de réaction de la diéthylamino-5 pentanone-2 avec l'ammoniac et
30 l'hydrogène. La diéthylamino-5 pentanone-2 peut être obtenue par action du diéthylamino-1 chloro-2 éthane sur l'acétylacétate d'éthyle sodé.

EXEMPLE 2 -

On opère comme dans l'exemple 1 mais en utilisant un catalyseur préréduit :

- On charge le catalyseur (ruthénium à 5 % / charbon à 57 % d'eau et 43 % de catalyseur sec) : 98,9 mg soit 0,021 m.At.g de ruthénium.

- On chauffe à 100°C puis fait passer un courant d'hydrogène pendant 1 heure. On refroidit puis charge dans le ballon :
- chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 ... 4,5617 g (25,133 mM)
 - 10 - diéthylamino-1 amino-4 pentane
(obtenu dans les conditions décrites dans l'exemple 1) ... 3,307 g (20,135 mM)
 - diiodhydrate de diéthylamino-1 amino-4 pentane ... 48,7 mg (0,117 mM)
 - 15 - anisole ... 25 cm³

On procède comme dans l'exemple 1. Après 5 heures de chauffage au reflux le volume de gaz dégagé est de 447 cm³.

- Après séparation du catalyseur par filtration et lavage de la phase organique par une solution de soude N, on dose par
- 20 chromatographie gazeuse :
- chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 : 6,875 mM ce qui correspondant à un taux de transformation de 72,6 %
 - diéthylamino-1 amino-4 pentane : 1,769 mM soit un taux de transformation de 91,3 %
 - 25 - chloroquine : 17,904 mM soit un rendement de 98,05 % par rapport à la chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 transformée et un rendement de 96,86 % par rapport au diéthylamino-1 amino-4 pentane transformé
 - (diéthylamino-4 méthyl-1 butylamino)-4 quinoléine : 0,08 M
 - 30 ce qui représente un rendement de 0,43 % par rapport à la chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 transformée.

EXEMPLE 3 -

On opère comme dans l'exemple 1 mais en utilisant les produits suivants :

- catalyseur (ruthénium sur charbon à 5 % (p/p)
5 à 50 % d'eau et 50 % de catalyseur sec) ... 154,6 mg (0,0382 m.At.g)
- chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4... 961,5 mg (5,297 mM)
- diéthylamino-1 amino-4 pentane (obtenu dans les conditions décrites dans
10 l'exemple 1) ... 642,2 mg (3,910 mM)
- dichlorhydrate de diéthylamino-1 amino-4 pentane ... 51,7 mg (0,224 mM)
- chlorobenzène ... 12 cm³

On chauffe au reflux pendant 4 heures 30 minutes

- 15 la température du mélange réactionnel étant de 136°C.

Après filtration du catalyseur et lavage à la soude dans les conditions décrites dans l'exemple 1 on dose par chromatographie en phase gazeuse :

- chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 : 1,216 mM soit un
20 taux de transformation de 77 %
- diéthylamino-1 amino-4 pentane : 0,115 mM soit un taux de transformation de 97,2 %
- chloroquine : 3,665 mM soit un rendement par rapport à la chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 transformée de 90 % et un rendement
25 par rapport au diéthylamino-1 amino-4 pentane transformé de 91,2 %
- (diéthylamino-4 méthyl-1 butylamino)-4 quinoléine : rendement estimé 3,5 % par rapport à la chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 transformée.

EXEMPLE 4 -

- 30 On opère comme dans l'exemple 1 mais en utilisant les produits suivants :

- catalyseur (ruthénium sur charbon à 5 % (p/p) 50 % d'eau et 50 % de catalyseur sec) ... 757,8 mg (0,187 m.At.g)
- chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quino-
35 linone-4 ... 4,8199 g(26,556 mM)
- diéthylamino-1 amino-4 pentane (obtenu dans les conditions décrites dans l'exemple 1) ... 3,2465 g(19,767 mM)

- dichlorhydrate de diéthylamino-1
amino-4 pentane ... 259,1 mg (1,121 mM)
- diiodhydrate de diéthylamino-1
amino-4 pentane ... 41 mg (0,099 mM)
- 5 - chlorobenzène ... 25 cm³

On chauffe pendant 4 heures 50 minutes au reflux ;
le volume de gaz dégagé est de 470 cm³.

Par analyse chromatographique on dose :

- chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 : 6,418 mM soit un taux
10 de transformation de 75,8 %
- diéthylamino-1 amino-4 pentane : 1,391 mM soit un taux de
transformation de 93,4 %
- chloroquine : 19,116 mM soit un rendement par rapport à la
chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 transformée de 94,9 %
15 et un rendement de 97,5 % par rapport au diéthylamino-1 amino-4
pentane transformée
- (diéthylamino-4 méthyl-1 butylamino)-4 quinoléine (estimée)
correspond à un rendement de 1 % par rapport à la chloro-7 tétra-
hydro-1,2,3,4 quinolinone-4 transformée.

20 EXEMPLE 5 -

On opère comme dans l'exemple 1, mais à partir des
produits suivants :

- catalyseur : ruthénium sur charbon à 2,15 % p/p
de ruthénium métal ... 98,5 mg (0,021 m.At.g)
- 25 - chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 ... 3,6007 g (19,84 mM)
- diéthylamino-1 amino-4 pentane, obtenu dans
les conditions décrites dans l'exemple 1,
titrant 96,2 % ... 4,118 g (25,03 mM)
- diiodhydrate de diéthylamino-1 méthyl-4
30 pentane ... 28,2 mg (0,064 mM)
- anisole ... 15 cm³

On opère comme dans l'exemple 1. Après 5 heures 30 de
chauffage à reflux, le mélange réactionnel est refroidi. Le cata-
lyseur est séparé par filtration. La phase organique est lavée
35 par une solution aqueuse de soude N. On dose alors dans la phase

organique, par chromatographie en phase gazeuse

- chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 ... 1,95 mM
(ce qui correspond à un taux de transformation de 90,2 %)
- 5 - diéthylamino-1 amino-4 pentane ... 5,437 mM
(ce qui correspond à un taux de transformation de 78,33 %)
- chloroquine ... 17,827 mM
(soit un rendement de 99,6 % par rapport à la chloro-7 quinolinone-4 transformée et un rendement de 90,7 % par rapport au diéthylamino-1 amino-4 pentane transformé)
- 10 - (diéthylamino-4 méthyl-1 butylamino)-4 quino-
léine ... 0,064 mM
(soit un rendement de 0,36 % par rapport à la chloro-7 quinolinone-4 transformée)
- 15

EXEMPLE 6 -

On opère comme dans l'exemple 1, mais à partir des produits suivants :

- 20 - catalyseur : ruthénium sur alumine
à 5 % (p/p) ... 42,9 mg (0,021 m.At.g)
- chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quino-
linone-4 ... 4,533 g (24,975 mM)
- diéthylamino-1 amino-4 pentane,
25 titrant 96,2 % ... 3,471 g (21,133 mM)
- diiodhydrate de diéthylamino-1 amino-4
pentane ... 25,9 mg (0,059 mM)
- anisole ... 25 cm³

- 30 On opère comme dans l'exemple 1. Après 7 heures de
chauffage au reflux, le mélange réactionnel est refroidi.

Après séparation du catalyseur par filtration et lavage de la phase organique par une solution aqueuse de soude N, on dose, par chromatographie en phase gazeuse :

- chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 ... 6,301 mM
(ce qui correspond à un taux de transformation de 74,8 %)
- diéthylamino-1 amino-4 pentane ... 1,551 mM
- 5 (ce qui correspond à un taux de transformation de 92,7 %)
- chloroquine ... 18,057 mM
(soit un rendement de 96,7 % par rapport à la chloro-7 quinolinone-4 transformée ou de 91,9 % par rapport
- 10 au diéthylamino-1 amino-4 pentane transformé)
- (diéthylamino-4 méthyl-1 butylamino)-4 quinoléine ... 0,257 mM
(soit un rendement de 1,37 % par rapport à la chloro-7 quinolinone-4 transformée).

EXEMPLE 7 -

- 15 On opère comme dans l'exemple 1, mais à partir des produits suivants :
- catalyseur : ruthénium sur charbon à 2,15 % (p/p)
de ruthénium métal ... 98,7 mg (0,021 m.At.g)
 - chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quino-
 - 20 linone-4 ... 4,5734 g (25,197 mM)
 - diéthylamino-1 amino-4 pentane ... 3,4651 g (21,097 mM)
 - diiodhydrate de diéthylamino-1
amino-4 pentane ... 26,1 mg (0,057 mM)
 - anisole ... 21 cm³
- 25 On opère comme dans l'exemple 1. Après 8 heures de chauffage au reflux, le volume de gaz dégagé est de 487 cm³, mesuré à une température voisine de 20°C. Après refroidissement du mélange réactionnel, le catalyseur est séparé par filtration. On lave la phase organique par une solution aqueuse de soude N
- 30 puis on dose, par chromatographie en phase gazeuse :
- chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 ... 4,047 mM
(soit un taux de transformation de 83,9 %)
 - diéthylamino-1 amino-4 pentane ... 0,484 mM
(soit un taux de transformation de 97,7 %)

- chloroquine ... 20,439 mM
(soit un rendement de 96,6 % par rapport à la chloro-7
quinolinone-4 transformée ou de 98,9 % par
rapport au diéthylamino-1 amino-4 pentane transformé)
- 5 - (diéthylamino-4 méthyl-1 butylamino)-4
quinoléine ... 0,06 mM
(soit un rendement de 0,28 % par rapport à la chloro-7
quinolinone-4 transformée)

EXEMPLE 8 -

- 10 On opère comme dans l'exemple 1, mais à partir des
produits suivants :

- catalyseur : ruthénium sur charbon à
5 % (p/p) ... 46,7 mg (0,023 m.At.g)
- chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quino-
15 linone-4 ... 4,4864 g (24,718 mM)
- aniline ... 1,9155 g (20,597 mM)
- chlorhydrate d'aniline ... 29,9 mg (0,23 mM)
- anisole ... 25 cm³

- 20 On opère comme dans l'exemple 1. Après 5 heures de
chauffage au reflux, on prélève en 30 minutes, 15 cm³ de distillat,
puis on poursuit, le chauffage au reflux pendant encore 3 heures.
Pendant la seconde partie de la réaction, la température du
mélange réactionnel au reflux est de 170°C. Le volume de gaz
dégagé est de 455 cm³, mesuré à une température voisine de 20°C.
- 25 Un précipité apparaît par refroidissement. Ce précipité est séparé
par filtration puis repris par de l'éthanol à chaud. Le catalyseur
est séparé par filtration. Le filtrat est concentré à sec. On
obtient ainsi 3,55 g d'un solide A.

- 30 La phase organique est lavée par une solution aqueuse
de soude N puis par une solution d'acide chlorhydrique N. Dans
la phase organique ainsi lavée, on dose, par chromatographie en
phase gazeuse :

- chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 ... 4,374 mM
(soit un taux de transformation de 82,3 %)

La solution chlorhydrique aqueuse est alcalinisée par une solution aqueuse de soude N puis est extraite à l'éther. Dans
5 la phase étherée, on dose, par chromatographie en phase gazeuse :

- aniline ... 0,604 mM
(soit un taux de transformation de 97,1 %)

La phase étherée est concentrée à sec. Le résidu obtenu et le solide A sont réunis et dissous à chaud dans de
10 l'éthanol. Par refroidissement, on obtient un précipité cristallisé qui est séparé par filtration. On obtient ainsi 2,475 g d'anilino-4 chloro-7 quinoléine fondant à 209°C.

Après concentration du filtrat, on obtient une seconde fraction de 1,325 g d'anilino-4 chloro-7 quinoléine fondant à
15 207°C.

Par chromatographie en couche mince et par chromatographie en phase gazeuse, le produit isolé est pratiquement pur.

Le rendement en anilino-4 chloro-7 quinoléine isolée est de 73,4 % par rapport à la quinolinone-4 transformée et de 73,8 %
20 par rapport à l'aniline transformée.

EXEMPLE 9 -

On opère comme dans l'exemple 1 mais à partir des produits suivants :

- catalyseur : ruthénium sur charbon à
25 5 % (p/p) ... 45,3 mg (0,022 m.At.g)
- chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quino-
linone-4 ... 4,5212 g (24,91 mM)
- acide anthranilique ... 2,9668 g (21,655 mM)
- anisole ... 15 cm³

30 On chauffe au reflux sous agitation pendant 5 heures.

Pendant la réaction, un précipité apparaît dans le mélange réactionnel. Après refroidissement, le précipité est séparé par filtration puis il est repris par de l'acide acétique à chaud.

Le catalyseur est alors séparé par filtration. Après refroidissement, on obtient un précipité cristallisé jaune clair qui est séparé par filtration. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient 3,829 g de [(carboxy-2 phényl) amino]-4 chloro-7

5 quinoléine titrant 95,03 %.

Dans le filtrat obtenu à l'issue de la première filtration, on dose, par chromatographie en phase gazeuse :

- chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 ... 3,406 mM

(ce qui correspond à un taux de transformation
10 de 86,3 %)

La [(carboxy-2 phényl) amino]-4 chloro-7 quinoléine est obtenue avec un rendement de 56,7 % par rapport à la quinolinone-4 transformée.

EXEMPLE 10 -

15 Dans l'appareil décrit dans l'exemple 1, on introduit :

- catalyseur : ruthénium sur charbon à
5 % (p/p) ... 49,3 mg (0,024 m.At.g)

- chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quino-
linone-4 ... 4,5398 g (25,012 mM)

20 - N-méthylaniline ... 2,3176 g (21,694 mM)

- chlorhydrate de N-méthylaniline ... 28,8 mg (0,2 mM)

- anisole ... 15 cm³

On chauffe au reflux pendant 5 heures puis on prélève 5 cm³ de distillat. On poursuit le chauffage pendant encore

25 2 heures 30. Le volume de gaz dégagé est de 477 cm³.

Après refroidissement, il se forme un précipité qui est séparé par filtration puis est repris dans une solution aqueuse de soude N. Le catalyseur est séparé par filtration. Le filtrat organique de la première filtration est lavé par la soude

30 aqueuse N ayant servi à la reprise du précipité. Après acidification de la phase aqueuse à pH 6 et extraction au butanol, on obtient 1,43 g de chloro-7 hydroxy-4 quinoléine.

La phase organique est ensuite lavée par de l'acide chlorhydrique N. Dans la phase organique, on dose, par chromato-

35 graphie en phase gazeuse:

- chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 ... 5,175 mM
(ce qui correspond à un taux de transformation de 79,3 %)

La solution aqueuse acide est alcalinisée par addition
5 de soude N puis est extraite à l'éther. Dans cet extrait étheré, on dose, par chromatographie en phase vapeur :

- N-méthylaniline ... 9,013 mM
(ce qui correspond à un taux de transformation de 58,8 %)

10 Après avoir évaporé l'éther, le résidu obtenu est recristallisé dans l'hexane. On obtient ainsi 2,117 g de (N-méthyl N-phénylamino)-4 chloro-7 quinoléine.

Le rendement est de 40 % par rapport à la quinolinone-4 transformée et de 61 % par rapport à la N-méthylaniline trans-
15 formée.

EXEMPLE 11 -

Dans l'appareil décrit à l'exemple 1, on introduit :

- catalyseur : ruthénium sur charbon à 5 % (p/p) ... 48,9 mg (0,024 m.At.g)
- 20 - chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 ... 4,572 g (25,19 mM)
- di (n.butyl) amine ... 17 cm³
- chlorhydrate de di (n.butyl) amine ... 344,4 mg (2,08 mM)
- chlorobenzène ... 2 cm³

25 On chauffe à reflux pendant 11 heures. Après refroidissement, le catalyseur est séparé par filtration. Le filtrat additionné de chlorobenzène est lavé par une solution aqueuse de soude N. La phase organique est lavée par une solution d'acide chlorhydrique N. Dans la phase organique, on dose, par chromatographie en phase gazeuse :

- 30 - chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 ... 3,17 mM
(ce qui correspond à un taux de transformation de 87,4 %)

La solution chlorhydrique est alcalinisée par addition d'une solution aqueuse de soude N puis est extraite à l'éther. Après
35 concentration de la phase étherée sous pression réduite, on obtient 4,73 g d'une huile constituée essentiellement de N,N-dibutylamino-4 chloro-7 quinoléine.

EXEMPLE 12 -

Dans l'appareil décrit dans l'exemple 1, on charge :

- catalyseur : ruthénium sur charbon à 5 % (p/p)...47,7 mg
(0,023 m.At.g)
- 5 - chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 ... 4,454 g
(24,54 mM)
- p.aminophénol ... 2,2247 g
(20,41 mM)
- iodhydrate de p.aminophénol ... 51,5 mg
(0,022 mM)
- 10 - anisole ... 25 cm³

On chauffe à reflux pendant 17 heures. Après refroidissement, il se forme un précipité qui est séparé par filtration puis qui est dissous dans de l'éthanol à chaud. Le catalyseur est alors
15 séparé par filtration.

Par addition d'eau à chaud dans le filtrat alcoolique, il se forme un précipité jaune pâle qui est séparé par filtration. On obtient ainsi 3,006 g d'(hydroxy-4 phényl) amino-4 chloro-7 quinoléine fondant à 257°C.

20 Par concentration partielle du filtrat, on obtient 0,605 g d'(hydroxy-4 phényl) amino-4 chloro-7 quinoléine fondant à 255°C.

La solution contenant l'anisole, issue de la première filtration, est lavée par une solution aqueuse d'acide sulfurique 2N. Dans la phase organique, on dose, par chromatographie en phase

25 gazeuse :

- chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 ... 5,043 mM
(ce qui correspond à un taux de transformation de 79,45 %)

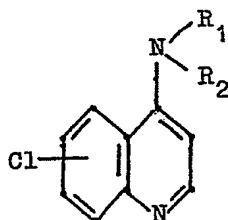
La phase aqueuse est amenée à pH 8. Après concentration et extraction, on dose 3,685 mM de p.aminophénol (ce qui correspond
30 à un taux de transformation de 81,9 %) et on isole, après cristallisation dans un milieu hydroalcoolique, 0,310 g d'(hydroxy-4 phényl) amino-4 chloro-7 quinoléine fondant à 255°C.

Le rendement en (hydroxy-4 phényl) amino-4 chloro-7 quino-
léine est de 74,35 % par rapport à la chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4
35 quinolinone-4 transformée et de 86,6 % par rapport au p. amino-
phénol transformé.

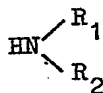
L'(hydroxy-4 phényl) amino-4 chloro-7 quinoléine peut être transformée en amodiaquine selon la méthode décrite par J.H. BURCKHACTER et Coll., J. Amer. Chem. Soc., 72, 1024 (1950).

R E V E N D I C A T I O N S

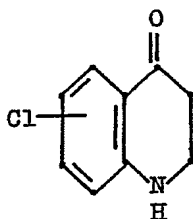
1 - Procédé de préparation d'une amino-4 chloroquinoléine de formule générale :



- 5 dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 5 atomes de carbone et R_2 représente un radical alcoyle contenant 1 à 5 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi
- 10 les radicaux carboxy, hydroxy ou alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitués par un radical dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, caractérisé en ce que l'on effectue la condensation
- 15 associée à une aromatisation d'une amine de formule générale :



dans laquelle R_1 et R_2 sont définis comme précédemment, sur une chloro tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 de formule générale :



- 20 en opérant en présence d'un catalyseur à base de ruthénium sur support et de préférence en absence d'oxygène.

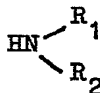
2 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on effectue la condensation et l'aromatisation en présence de ruthénium sur charbon ou sur alumine éventuellement dans un solvant organique tel que le chlorobenzène ou l'anisole à une
5 température comprise entre 100 et 200°C.

3 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que l'on opère sous pression.

4 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que l'on élimine l'eau formée au cours de la réaction par distillation
10 azéotropique.

5 - Procédé selon la revendication 1 ou 2 caractérisé en ce que l'on opère en présence d'ions halogénures.

6 - Procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce que l'on opère en présence d'un sel halogéné d'une amine de formule
15 générale :



dans laquelle R_1 et R_2 sont définis comme dans la revendication 1.

7 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on fait réagir la chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 avec la
20 diéthylamino-4 méthyl-1 butylamine et isole la chloroquine ainsi obtenue.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

0056766

Numéro de la demande

EP 82 40 0080

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. 3)
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	
D,A	US - A - 2 653 940 (W.S. JOHNSON) * en entier * -----	1	C 07 D 215/42 215/44 215/46// A 61 K 31/47 C 07 D 215/22
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. 3)
			C 07 D 215/00
			CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES
			X: particulièrement pertinent à lui seul Y: particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A: arrière-plan technologique O: divulgation non-écrite P: document intercalaire T: théorie ou principe à la base de l'invention E: document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D: cité dans la demande L: cité pour d'autres raisons
<input checked="" type="checkbox"/> Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			&: membre de la même famille, document correspondant
Lieu de la recherche La Haye		Date d'achèvement de la recherche 21-04-1982	Examineur ALFARO

